

BEITRAG ZUM STUDIUM DER GLUCOSAMINIDE

Inaugural Dissertation zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

JEAN MEIER

aus WATTWIL (St.-G.)



Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Max VISCONTINI

1953.

BEITRAG ZUM STUDIUM DER GLUCOSAMINIDE

Inaugural Dissertation zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

JEAN MEIER

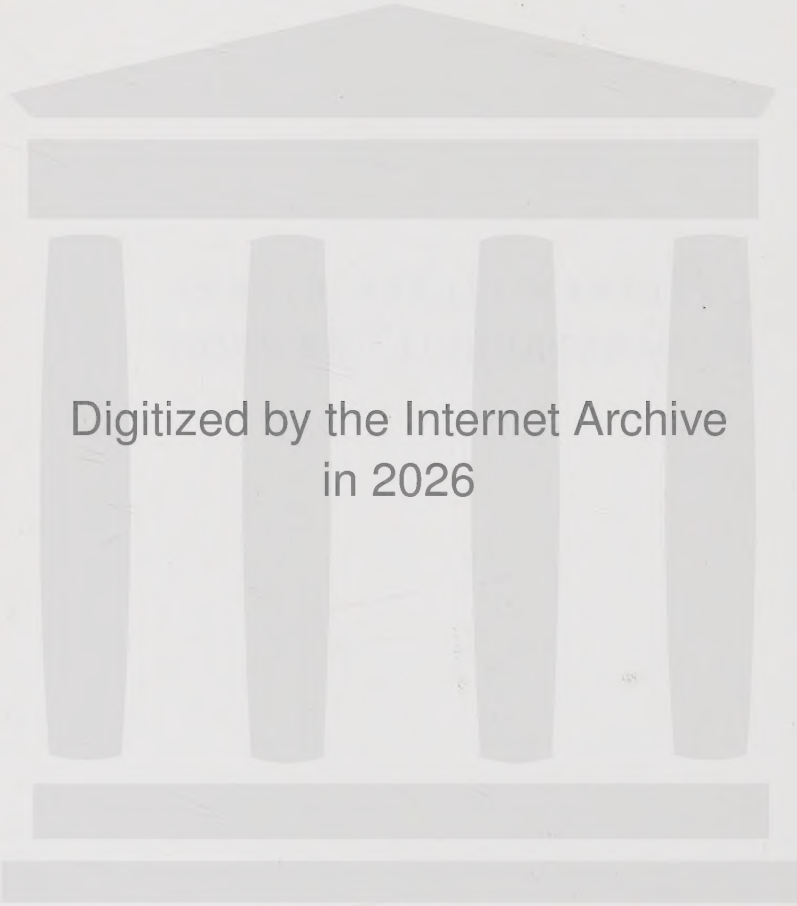
aus WATTWIL (St.-G.)



Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Max VISCONTINI



*M*EINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinem verehrten Lehrer _____

Herrn Prof. Dr. Max VISCONTINI

auf dessen Veranlassung diese Untersuchungen
ausgeführt wurden, danke ich herzlich für die
reichliche Unterstützung und die wertvollen An-
regungen, die er mir und meiner Arbeit immer
in bereitwilligster Weise zuteil werden liess.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG: Glucosamin als Naturprodukt	9
II. ALLGEMEINER TEIL	
1. Die Konstitution und die Konfiguration des Glucosamins	11
a) Stellung der Aminogruppe	11
b) Die Konfiguration am α -ständigen Kohlenstoffatom	12
2. Die Unterschiede zwischen Glucose und Glucosamin in chemischer Hinsicht...	15
3. Theorien zur Erklärung dieser Reaktionsträgheiten	15
a) Betainstruktur	16
b) Sterische Hinderung	16
4. α - und β -Glucosaminide	17
III. EIGENE ARBEITEN	
Theoretischer Teil	
1. Darstellung der Methyl- und Aethylglucosaminide	18
a) N-Carbomethoxy- und Carbäthoxyglucosamin	19
b) N-Carboxyl- β -methyl (und Aethyl)-glucosaminide	21
c) N-Carboxyl- α -methyl (und Aethyl)-glucosaminide	21
d) α -Methyl- und Aethylglucosaminide	22
e) β -Methyl- und Aethylglucosaminide	22
f) Versuche zur Darstellung des N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminid aus β -Methylglucosaminid-chlorhydrat	23
g) Versuche Glucosaminide aus Anisal-glucosamin zu erhalten	23
h) Die Aenderung der spezifischen Drehung des Glucosamins und Glucosaminiden	23
2. Versuche zur Synthese der 2-Guanidinoglucose	25
a) Allgemeines über die Reaktion	25
b) Anwendung der Reaktion auf Glucosamin und Derivate	26
c) Anwendung der Reaktion auf Glucosaminsäuren, Glucamin, Fructosamin ..	27
3. Diskussion der Ergebnisse	27

Experimenteller Teil

A. Glucosaminide

1. N-Carbomethoxyglucosamin	29
2. N-Carbäthoxyglucosamin	29
3. N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminid	30
4. N-Carbäthoxy- β -äthylglucosaminid	31
5. N-Carbomethoxy- α -methylglucosaminid	31
6. N-Carbäthoxy- α -äthylglucosaminid	31
7. β -Methylglucosaminid-chlorhydrat	32
8. β -Äthylglucosaminid-chlorhydrat	32
9. α -Äthylglucosaminid-chlorhydrat	33
10. Versuche Glucosaminide aus Anisal-glucosamin darzustellen	33
11. Versuche zur Synthese des N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminid aus β -Methylglucosaminid	34

B. Guanidin-derivate

I. Darstellung der Ausgangssubstanzen	35
1. S-Methyl-isothioharnstoff-jodhydrat	35
2. S-Methyl-isothioharnstoff-chlorhydrat	35
3. O-Methyl-isoharnstoff-sulfat	35
4. Glucosaminsäure	36
5. Fructosamin	36
6. Glucamin a) Glucosoxim	36
b) katalytische Reduktion	37

II. Uebersicht über die verschiedenen Reaktionsmethoden	37
---	----

IV. ZUSAMMENFASSUNG	39
---------------------------	----

I. EINLEITUNG

Glucosamin als Naturprodukt

Durch stark saure Hydrolyse des Chitins isolierte *Ledderhose*¹⁾ eine Substanz, welche *Tiemann*²⁾ als einen Aminozyucker erkannte : sie wurde Glycosamin auch Chitosamin genannt. Gleich nach der Entdeckung dieser neuen natürlichen Verbindung, haben viele Forscher die Konstitution und die Konfiguration des Glucosamins zu ermitteln versucht, so dass wir jetzt über eine sehr grosse Zahl von Veröffentlichungen verfügen. Als Folge seiner Arbeiten über die Konstitution dieser Substanz schlug auch *Emil Fischer* den Namen Glucosamin vor, und wir werden später sehen, dass diese Benennung sehr wahrscheinlich begründet ist. Das grosse Interesse über dieses Gebiet der Chemie wird am besten durch ein Zitat von *E. Fischer* veranschaulicht³⁾ :

« Die Basen vom Typus des biologisch so interessanten Glucosamins sind bisher an Zahl sehr gering. Da sie aber in der Mitte zwischen den Kohlenhydraten und Aminosäuren stehen, so wird man ihnen voraussichtlich noch öfters in der Lebewelt begegnen. »

Es wurden in der Tat eine Anzahl, zum Teil biologisch sehr wirksamer Verbindungen entdeckt, die Glucosamin als Aufbaustoff oder als Bestandteil enthalten. Es sind meistens komplexe Polysaccharide, und als Beispiele nennen wir einige der wichtigsten.

Zuerst seien die sogenannten « Gerüstsubstanzen » erwähnt, wobei wir Chitin als die am meisten verbreitete herausgreifen. Neben Calciumcarbonat und anderen anorganischen Salzen bildet Chitin (ein acetyliertes Polymer des Glucosamins) die Hauptschubstanz der Krebschalen, der Käferflügel u. s. w., und findet sich auch im Pflanzenreich als Gerüstsubstanz einiger Pilze und Flechten.

Isoliert wurde Glucosamin auch aus manchen Glucoproteiden, wie Ovomuroid, Mucine, und aus anderen Verbindungen wie Hyaluronsäure

¹⁾ *Georg Ledderhose*, B. 9, 1200 (1876).

²⁾ *Ferd. Tiemann*, B. 19, 49 (1886).

³⁾ *Emil Fischer u. K. Zach*, B. 44, 132 (1911).

⁴⁾ *idem*.

u. s. w., oder bei der Autolyse gewisser Fermente. Blutgerinnungshemmende Substanzen, wie α -Heparin enthalten N-Acetylglucosamin neben Glucuronsäure.

Zuletzt erwähnen wir das sehr wirksame Antibiotikum Streptomycin, dessen Spaltstück: Streptobiosamin, ein N-methyliertes 1-Glucosamin enthält.

Eine mit Glucosamin isomere Verbindung, das Chondrosamin, das als 2-Aminogalaktose aufzufassen ist, wurde mehrmals isoliert (Chondroitinschwefelsäure, β -Heparin). Es kommt aber in der Natur nicht häufig vor, so dass Glucosamin, dessen Reindarstellung auch in grösseren Mengen einfach durchgeführt werden kann, die beste Ausgangssubstanz für die Forschung der Aminosucker bleibt.

II. ALLGEMEINER TEIL

1. Die Konstitution und die Konfiguration des Glucosamins

Bevor wir den theoretischen Teil dieser Arbeit besprechen, wollen wir kurz über die Grundgedanken, die zur Konstitutionsaufklärung des Glucosamins führten, berichten. Anschliessend werden wir einige Bemerkungen über das chemische Verhalten des Glucosamins und der Glucosaminide machen.

Zur Konstitutionsaufklärung des Glucosamins waren zwei Probleme zu lösen, und zwar a) die Stellung der Aminogruppe und b) die Konfiguration des die Aminogruppe tragenden Kohlenstoffatoms.

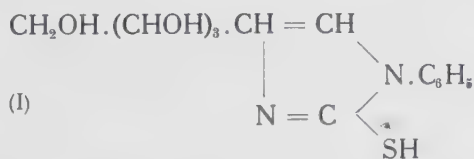
a) STELLUNG DER AMINOGRUPPE

Diese Frage bereitete keine Schwierigkeiten, und wir begnügen uns einige Versuchsergebnisse zu erwähnen, die die Stellung der Aminogruppe an C₂ eindeutig sicherstellen, ohne näher darauf einzugehen.

1. Glucosamin bildet das gleiche Osazone wie Glucose und Mannose ¹⁾. Es stimmt somit mit diesen in Bezug auf die Konfiguration der Kohlenstoffatome 3—5 überein.

2. Die Synthese von *E. Fischer* ²⁾: Arabinosimin wurde mit Blausäure kondensiert, zur Glucosaminsäure verseift, und dann, wie üblich, über das Lacton mittels Natriumamalgam reduziert.

3. Die Bildung eines Imidazolderivates (I) mit Phenylsenföl, was nur mit α -Aminoaldehyden möglich ist ³⁾.



¹⁾ *Ferd. Tiemann*, B. 19, 57 (1889).

²⁾ *E. Fischer u. H. Leuchs*, B. 36 25 (1903).

³⁾ *C. Neuberg u. Wolff*, B. 34, 3840 (1901).

b) DIE KONFIGURATION AM α -STÄNDIGEN KOHLENSTOFFATOM

Viel schwieriger war es zu entscheiden, ob Glucosamin Glucose oder Mannosekonfiguration besitzt. Wir möchten hier schon betonen, dass ein eindeutiger chemischer Beweis bis jetzt nicht möglich war, und dass alle Äusserungen sich eher auf Analogien stützen. Obwohl wir jetzt mit grosser Sicherheit das Glucosamin als eine 2-Aminoglucose betrachten dürfen, führten eine Anzahl Arbeiten zu der Auffassung, dass es sich um eine Aminomannose handelt.

J. C. Irvine und A. Hynd¹⁾ erhielten je nach der angewandten Methode durch Desaminisierung des Glucosamins entweder Glucose oder Mannose. Folgender Weg führte zur Glucose:

d-Glucosamin $\longrightarrow$ Acetobromglucosamin $\longrightarrow$ Methylglucosaminid $\longrightarrow$ N-Methyl-methylglucosaminid $\longrightarrow$ N-Dimethyl-methylglucosaminid. Die letzte Substanz wurde mit einer Barytlösung behandelt, und die Autoren erhielten dabei ein sirupöses Produkt, das sie nicht kristallisieren und daher nicht charakterisieren konnten: wie wir gleich sehen werden handelte es sich um Methylglucosid. Die Methylierung dieser Substanz lieferte ein kristallines Produkt, das mit dem bekannten Tetramethylmethylglucosid identisch war, und dessen saure Hydrolyse d-Glucose lieferte.

Später liessen J. C. Irvine und A. Hynd²⁾ salpetrige Säure auf das 5,6-Benzyliden-methylglucosaminid einwirken; dieses wurde aus Methylglucosaminid dargestellt, das selber wie oben aus d-Glucosamin erhalten worden war. Sie gewannen dabei Benzyliden-mannose, und konnten nach der Hydrolyse leicht die entstandene d-Mannose charakterisieren.

Aus den Ergebnissen ihrer Arbeiten konnten die Autoren über die Konfiguration des Glucosamins keine Schlüsse ziehen. Es ist nämlich nicht möglich zu beurteilen, welcher der beiden besprochenen Wege mit einer Walden'schen Umkehrung verbunden ist.

Sie äusserten aber doch die Annahme, dass Glucosamin Glucosekonfiguration besitzt, denn einer von ihnen³⁾ und andere Autoren⁴⁾⁵⁾ betrachteten die aus Glucosamin durch Einwirkung salpetriger Säure erhaltene Chitose als Anhydroglucose. Die Mannosebildung würde dann die Folge einer Walden'schen Umkehrung sein.

P. A. Levene⁶⁾ dagegen, betrachtete Glucosamin zuerst als Mannose-derivat, und glaubte dies durch die Tatsache, dass Mannonsäure aus Arabinose, und analog Glucosaminsäure aus Arabinosimin durch Cyanwasser-

¹⁾ J. chem. Soc., 101, 1128 (1912).

²⁾ J. chem. Soc., 105, 698 (1914).

³⁾ A. Hynd, J. chem. Soc., 105, 698 (1912).

⁴⁾ E. Fischer u. E. Andreae, B. 36, 2589 (1903).

⁵⁾ Haworth, Hirst, Nicholson, J. chem. Soc. 1927, 1515.

⁶⁾ P. A. Levene, Bio. Z. 124, 38 (1921); J. biol. Chem. 36, 73 (1918).

stoffsynthese entstehen, wahrscheinlich machen zu können, anderseits aus der Tatsache, dass Glucosaminsäure wie Mannonsäure laevogy sind.

Auch *P. Karrer* und Mitarbeiter¹⁾ schlugen zuerst für Glucosamin Mannosekonfiguration vor. Sie stützten diese Annahme auf die Angabe von *Neuberg*²⁾, dass d- α -Amino-normal-capronsäure aus Glucosaminsäure durch Reduktion entsteht, und dass die natürlichen Aminosäuren alle eine l-Konfiguration besitzen. Dies müsse daher auch für die Aminogruppe der Glucosaminsäure, und folglich für das Glucosamin zutreffen. Es zeigte sich später, dass die Angabe von *Neuberg* über Bildung von d- α -Amino-capronsäure aus Glucosaminsäure nicht zutreffend ist.

Später synthetisierte *P. A. Levene*³⁾ alle 8 isomeren Hexosaminsäuren, und konnte diese Säuren und die Hexuronsäuren, nach den Aehnlichkeiten der spezifischen Drehungen in Natriumhydroxydlösung, in folgender Weise einordnen :

Erste Gruppe :	Chitosaminsäure	Gluconsäure
	Chondrosaminsäure	Galaktonsäure
	d-Dextroxylohexosaminsäure	Gulonsäure
	d-Dextroribohexosaminsäure	Allonsäure
Zweite Gruppe :	epi-Chitosaminsäure	Mannonsäure
	epi-Chondrosaminsäure	Talonsäure
	d-Laevoxylohexosaminsäure	Idonsäure
	d-Laevoribohexosaminsäure	Altronsäure

Er fand durch Analogiebetrachtungen, dass die Glucosaminsäure mit der Gluconsäure nahe verwandt ist.

Andere Autoren⁴⁾ untersuchten das Verhalten von Glucosaminsäuredipeptiden zum Ferment Dipeptidase und leiteten daraus für die Glucosaminsäure d-Glucosekonfiguration ab.

1935 versuchte *P. Karrer* und Mitarbeiter⁵⁾ die Konfiguration der Glucosaminsäure objektiv zu ermitteln. Sie fanden, dass (+)-Norleucin l-Konfiguration besitzt, was aber mit den Angaben von *Neuberg* (loc. cit.) in Widerspruch stand. Da sie diesen Abbau nicht reproduzieren konnten, neigten sie in Übereinstimmung mit den früheren Arbeiten von *P. A. Levene* und von *Bergmann* und Mitarbeitern (loc. cit.) auch zur Annahme der Glucosekonfiguration.

Einen viel sicheren Beweis für Glucosekonfiguration konnten später (1937) *P. Karrer* und *J. Mayer*^{6) 7)} auf Grund der Beobachtungen der Cotton-Kurven

¹⁾ *P. Karrer, O. Schnider, A. P. Smirnoff*, Helv. VII, 1039 (1924).

²⁾ *C. Neuberg*, B. 35, 4014 (1903).

³⁾ *J. biol. chem.* 63, 95 (1925).

⁴⁾ *M. Bergmann, L. Zervas, H. Rinke u. H. Schleich*, Z. physiol. Chem. 224, 33 (1939).

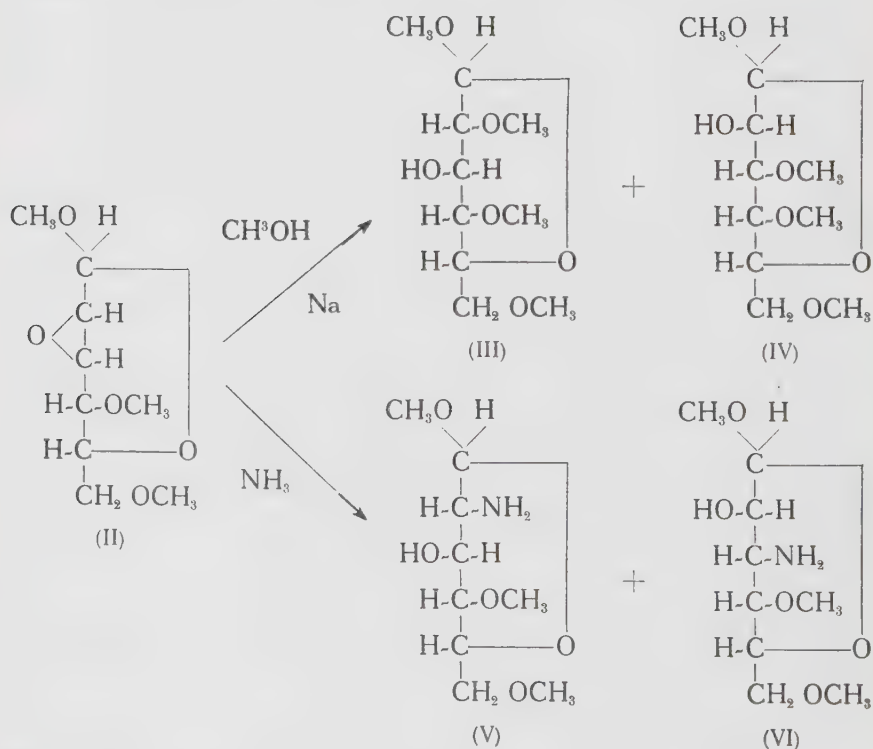
⁵⁾ *P. Karrer u. V. Itchner*, Helv. 18, 782 (1935).

⁶⁾ *P. Karrer u. J. Mayer*, Helv. 20, 407 (1937).

⁷⁾ *Julius Mayer*, Diss. Uni. Zürich 1937.

des Glucosaminsäure-Kupfersalzes erbringen. Die Zugehörigkeit der Aminosäuren zur d- oder l-Reihe wurde schon früher durch Verfolgung der Rotationsdispersion der Kupfersalze und der dabei auftretenden Cotton-Effekte nachgewiesen ¹⁾. Mit ihrer Hilfe bestimmten die Autoren ²⁾ die Zugehörigkeit der Glucosaminsäure zur d-Reihe.

Die folgende Arbeit, die wir *Haworth, Leak* und *Peat* ³⁾ verdanken, können wir als weiteren Hinweis für wahrscheinliche Glucosekonfiguration ansehen. Wird nämlich 4,6-Dimethyl-anhydro-methylmannosid (II) mit Natrium-methanolat behandelt, so entsteht 2,4,6-Trimethyl- β -methylglucosid (III) und 3,4,6-Trimethyl- β -methylaltrosid (IV). Wenn man jetzt dieselbe Verbindung (II) mit Ammoniak versetzt, sollte man analog die Substanzen (V) und (VI) erwarten. In der Tat erhielten die Autoren zwei Verbindungen, und sie konnten beweisen, dass die eine mit dem bekannten epi-Glucosamin (VI), dessen Konstitution sichergestellt ist, identisch ist, sodass die andere, die durch Hydrolyse Glucosaminchlorhydrat lieferte, die Konfiguration der Substanz (V) besitzen sollte.



¹⁾ P. Pfeiffer u. W. Christeleit, Z. Physiol. Chem. 245, 197 (1937).

²⁾ P. Karrer u. Julius Mayer, Helv. XX, 407 (1937).

³⁾ J. chem. Soc., 1939, 271.

Hier sei noch beigelegt, dass Glucosamin Fehling'sche Lösung reduziert, und dass seine Pyranosidstruktur bewiesen worden ist.

Zusammenfassend können wir also mit Sicherheit behaupten, dass das Glucosamin eine 2-Aminohexose ist, und mit grosser Wahrscheinlichkeit sagen, dass es Glucosekonfiguration besitzt.

Die Chemie des Glucosamins und die der Glucose zeigen in chemischer und physikalischer Hinsicht grosse Ähnlichkeit; wir werden aber mehr oder wenig grosse Unterschiede beobachten können, die durch die Anwesenheit der Aminogruppe hervorgerufen zu sein scheint.

2. Die Unterschiede zwischen Glucose und Glucosamin in chemischer Hinsicht

Glucosamin und Glucose, die zwar chemisch und physikalisch grosse Ähnlichkeiten aufweisen, sodass man die Aminozucker ohne weiteres den Kohlenhydraten zuordnen darf, zeigen oft grosse Unterschiede im chemischen Verhalten. Es sei zum Beispiel die Unmöglichkeit erwähnt, Glucosaminide direkt aus Glucosamin zu synthetisieren, was bei den gewöhnlichen Monosacchariden möglich ist. Die Bildung der Glucosaminide kann nur auf einem Umweg erfolgen, und zwar nur wenn die Aminogruppe irgendwie geschützt ist.

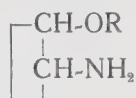
Bei den Glucosaminiden selbst werden wir oft Abweichungen gegenüber der Chemie der Glucoside finden. Die Glucoside lassen sich durch sehr schwache Säuren leicht hydrolysieren, die Glucosaminide dagegen sind unter diesen Bedingungen beständig und werden nur durch längeres Kochen in konzentrierten Säuren hydrolysiert.

3. Theorien zur Erklärung dieser Reaktionsträgheiten

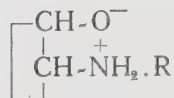
Einen solchen Widerstand der Glucosaminide gegen Hydrolyse können wir nicht ohne weiteres verstehen und einige Autoren suchten Theorien aufzustellen, die Erklärungen dieser relativen Beständigkeit zu geben vermögen. Eine betainartige Struktur der Glucosaminide und folglich auch des Glucosamins wurde vorgeschlagen. Diese Annahme wurde später bestritten, und man sah die Ursache in einer sterischen Hinderung, die durch die Anwesenheit in saurer Lösung der durch Anlagerung eines Protons stark positiven Aminogruppe hervorgerufen wird.

a) BETAINSTRUKTUR

J. C. Irvine und A. Hynd ¹⁾ gaben den Glucosaminiden nicht wie üblich die einfache Formel (VII), sie dachten vielmehr, dass die negative pseudo-Aldehyd-Gruppe und die dicht benachbarte Aminogruppe zur betainartigen Struktur führen müssen (Formel VIII).



(VII)



(VIII)

Mit ihrer Theorie suchten sie noch folgende Tatsachen zu erklären:

a) Wird Methylglucosaminid mit Kaliumhydroxyd geschmolzen so bildet sich Methylamin.

b) Schon früher hatte Lippman ²⁾ gleichfalls etwas Betain aus Chitin erhalten.

c) Sie finden in Natronlauge keine Änderungen der spezifischen Drehungen dieser Verbindungen.

d) Die Glucosaminide werden durch Emulsin nicht gespaltet.

Hier machen die Autoren noch folgende Feststellung: alle Glucosaminide, deren glucosidische Reste *aliphatisch* sind zeigen die oben erwähnten Eigenschaften, also schwere Hydrolysierbarkeit und keine Wirkung des Emulsins; sie geben ihnen die Formel (VIII). Glucosaminide aber, die *aromatischen* Charakter besitzen (Benzyl-, Morphin-, Salicyl-, Helicylglucosaminide) werden leicht hydrolysiert und durch Emulsin gespalten, sodass man ihnen die Formel (VII) der gewöhnlichen Glucoside zuschreiben kann.

b) STERISCHE HINDERUNG

R. G. C. Moggridge und A. Neuberger ³⁾ gehen mit den Annahmen Irvine's und Hynd's nicht einig und behaupten, dass die Methylaminbildung aus Methylglucosaminid kein Beweis der vorgeschlagenen betainartigen Struktur sei. Die Bedingungen, bei welchen die Schmelze ausgeführt wurde, seien so drastisch (4 1/2 St. bei 250°), und die Ausbeuten an Methylamin so gering (ungefähr 10 %), dass man die Bildung des Methylamins eher aus Formaldehyd und Ammoniak, den Zersetzungsprodukten der Glucosaminide, annehmen muss und den Grund der Methylaminbildung nicht in der betainartigen Struktur suchen kann.

¹⁾ J. chem. Soc., 101, 1128 (1912).

²⁾ Lippmann, B. 44, 3716 (1911).

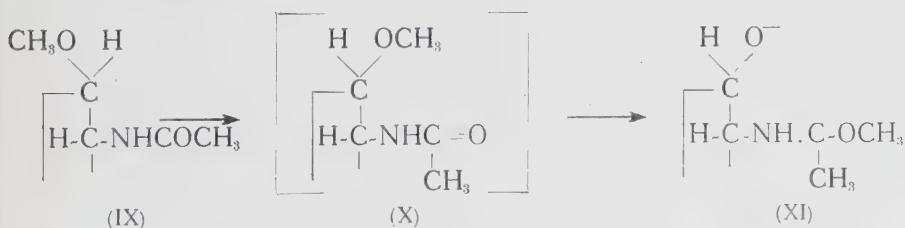
³⁾ J. chem. Soc. 1938, 745.

Die Anwesenheit einer Aminogruppe am α -ständigen Kohlenstoffatom genügt nach *Moggridge* und Mitarbeiter um die schwere Hydrolysierbarkeit zu erklären; sie nehmen nämlich an, dass die Konzentration der Wasserstoffionen, die bei der Hydrolyse katalytisch wirken, als Folge der Coulomb'schen Kräfte, in der Nähe der stark positiven Aminogruppe abnimmt, sodass die Hydrolyse gehemmt wird.

4. α - und β -Glucosaminide

A. *Neuberger* und *Pitt Rivers*¹⁾ synthetisierten die α - und β -Methylglucosaminide, indem sie Carbobenzoxyglucosamin mit wasserfreiem salzsaurem Methanol (0,7 %) behandelten und das Reaktionsprodukt katalytisch hydrierten. Je nachdem sie die Glucosaminidebildung bei Zimmertemperatur oder auf dem Wasserbad ausführten, bekamen sie die β - oder die α -Form. Sie untersuchten ihre Hydrolysegeschwindigkeit und berechneten die entsprechenden Konstanten. Sie fanden, dass die α -Form ($k = 4,03 \cdot 10^{-6}$) beständiger ist als die β -Form ($k = 2,08 \cdot 10^{-6}$) was sie zur Annahme führte, dass α -Methylglucosaminid eine cis-Konfiguration besitze; entsprechend gaben sie der β -Form eine trans-Konfiguration.

Eine Arbeit von *Cuttler* und *Peat*²⁾ führte auch zu der Auffassung, dass die α -Form cis-Konfiguration besitzen muss. Sie fanden nämlich eine schwerere Hydrolysierbarkeit des N-Acetyl-trimethyl- α -methylglucosaminids als des β -Isomeren. Sie vermuteten, dass ausserdem ein Ringschluss entsprechend folgendem Schema eingetreten sei:



¹⁾ J. chem. Soc. 1938, 745.

²⁾ W. O. Cuttler und S. Peat, J. chem. Soc. 1939, 274.

III. EIGENE ARBEITEN

THEORETISCHER TEIL

1. Darstellung der Methyl- und Äthylglucosaminide

Zur Darstellung der Glucosaminide wurden bis jetzt die zwei folgenden Wege vorgeschlagen. *J. C. Irvine* und Mitarbeitern fanden, dass das Acetobromglucosamin genau wie Acetobromglucose bei den einfachen Glucosidsynthesen sehr leicht mit Methanol in Gegenwart von Pyridin reagiert ¹⁾ ²⁾). Bei der zweiten Darstellung, die auch einer öfters angewandten Glucosidsynthese nachgebildet ist, wurde Carbobenzoxyglucosamin als Ausgangsprodukt benutzt. Diese Verbindung, deren Aminogruppe also geschützt ist, lieferte das entsprechende Glucosaminid durch Behandlung mit salzsaurem Methanol. Aus diesem wurde das Methylglucosaminid-chlorhydrat durch katalytische Reduktion, also durch Abspaltung des Carbobenzoxyrestes erhalten.

Da wir in der vorliegenden Arbeit diese Glucosaminide näher untersuchen wollten und als Ausgangssubstanz für eine Synthese brauchten, haben wir versucht eine etwas bequemere Darstellungsmethode zu finden und haben schliesslich nach folgendem Reaktionsschema eine Vereinfachung des von *Moggridge* und Mitarbeitern vorgeschlagenen Synthesenganges erzielt ³⁾).



Ein Vorteil dieses Verfahren besteht nämlich darin, dass Chlorkohlensäureester ein sehr billiges und viel benütztes Reagenz ist und dass eine Ab-

¹⁾ *J. C. Irvine u. Mc Nicoll u. A. Hynd, J. chem. Soc.* 99, 250 (1911).

²⁾ *J. C. Irvine u. A. Hynd, J. chem. Soc.* 101, 1128 (1912).

³⁾ *R. G. C. Moggridge u. A. Neuberger, J. chem. Soc.* 1938, 745.

Spaltung des Carboxylrestes äusserst leicht und mit guter Ausbeute durch Verseifung mit Barytwasser erfolgt.

In der folgenden Tabelle werden die Verbindungen, die wir im Laufe dieser Arbeit dargestellt haben, formelmässig angegeben und numeriert.

$ \begin{array}{c} \text{H}-\text{C}-\text{OR}_1 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{NHR}_2 \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $ α-Form	α	β	$\alpha + \beta$	R_1	R_2
	XIII	XIV	XV	H	H
			XVI	H	COOCH_3
	XVII	XVIII		CH_3	COOCH_3
	XIX	XX		CH_3	H
			XXI	H	COOC_2H_5
	XXII	XXIII		C_2H_5	COOC_2H_5
	XXIV	XXV		C_2H_5	H
$ \begin{array}{c} \text{R}_1\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{NHR}_2 \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{O} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $ β-Form					

a) N-CARBOMETHOXY- UND CARBÄTHOXYGLUCOSAMIN (XVI UND XXI)

Carbäthoxyglucosamin (XXI) war schon 1906 von *Forschbach*¹⁾ durch Einwirkung des Chlorkohlensäure-äthylesters auf Glucosamin dargestellt worden. Die Reaktion wurde in Gegenwart von gelbem Bleioxyd in wässriger Lösung vorgenommen. Das Produkt liess sich nur schwer aus der Lösung isolieren und von den anorganischen Agentien trennen. *Forschbach* behauptete, diese sehr hygroskopische Substanz aus einer absolut-alkoholischen Lösung kristallin erhalten zu haben. Sie war in Methanol leichter löslich, unlöslich

¹⁾ *Forschbach*, Beitr. Chem. Physiol. u. Path., 8, 313 (1906).

in Aether, zeigte einen Schmelzpunkt von 165° und eine spezifische Drehung von $+38.18^{\circ}$ in Wasser.

W. H. Bromundt und *R. M. Herbst*¹⁾ beschrieben später dieselbe Synthese und machten detaillierte Angaben über die sehr lange und schwierige Reinigungsmethode dieser Substanz, die sie aber nicht zur Kristallisation bringen konnten. Sie fanden auch einen höheren Schmelzpunkt ($176-178^{\circ}$) und eine etwas verschiedene spezifische Drehung: $(+33.3^{\circ})$. Ähnlich synthetisierten sie das Carbomethoxyglucosamin (XVI) und gaben für die kristallisierte Verbindung folgende physikalische Konstanten: Smp.: $196-197^{\circ}$ spez. Drehung: $+34.3^{\circ}$ in Wasser.

Nachdem wir einige Darstellungsmethoden versucht hatten, gelang es uns, die Synthese dieser beiden Verbindungen folgendermassen zu vereinfachen. 2 Mole Glucosamin (XIII, XIV oder XV), als freie Base nach *Breuer*²⁾ und nach *O. Westphal* und *H. Holzmann*³⁾ erhalten, wurden in kaltem Methanol (bzw. Aethanol) suspendiert, und mit einem Mol Chlorkohlensäuremethyl- (oder äthyl)-ester versetzt, wobei die Hälfte des Glucosamins selbst die Rolle einer Chlorwasserstoffsäure bindende Substanz spielte. Durch Zugabe von trockenem Aether fielen hygroskopischen Substanzen schon trocken aus. Sie enthielten etwas Glucosaminchlorhydrat als Verunreinigung. Gereinigt wurden sie einfach durch mehrmaliges Lösen in Aethanol und Fällen mit Aether bis keine Chlorionen mit Silbernitrat mehr nachzuweisen waren. Alle Versuche, die Produkte zu kristallisieren, scheiterten. Sie konnten nur als amorphe, leichte Pulver erhalten werden. Wir fanden ganz andere Werte als die angegebenen für die physikalischen Konstanten dieser Produkte. Wir fassen nachstehend alle in der Literatur (I, II) angegebenen und von uns (III) erhaltene Werte tabellarisch zusammen.

	I	II	III
Carbomethoxyglucosamin ⁴⁾ :			
Smp.		$196-7^{\circ}$	$115-20^{\circ}$
$[\alpha]_D (H_2O)$		$+34^{\circ}$	$+27^{\circ}$
Carbäthoxyglucosamin ^{5) 6)} :			
Smp.	165°	$176-8^{\circ}$	$158-60^{\circ}$
$[\alpha]_D (H_2O)$	$+38.18^{\circ}$	$+33^{\circ}$	$+34^{\circ}$

¹⁾ J. org. Chem., 10, 267 (1945).

²⁾ B. 31, 2194 (1898).

³⁾ B. 75, 1277 (1942).

⁴⁾ *W. H. Bromundt* u. *R. M. Herbst*, J. org. Chem. 10, 267 (1945).

⁵⁾ idem.

⁶⁾ *Forschbach*, Beitr. Chem. Physiol. u. Path. 8, 313 (1906).

Es ist anzunehmen, dass die oben zitierten Autoren keine einheitliche Substanzen in Händen hatten, und dass ihre Produkte etwas Glucosaminchlorhydrat enthielten. Wir konnten nämlich beobachten, dass sich dieses nur schwer von den Carboxylglucosaminen trennen lässt, was zur Folge hat, dass die Schmelzpunkte stark in die Höhe steigen und unscharf werden.

Schliesslich sei noch beigelegt, dass wir die α - und β -Formen dieser Verbindungen aus α - oder β -Glucosamin nicht darstellen konnten, dass wir immer die gleichen Produkte erhalten haben, die wahrscheinlich Mischungen der beiden α - und β -Isomeren sind.

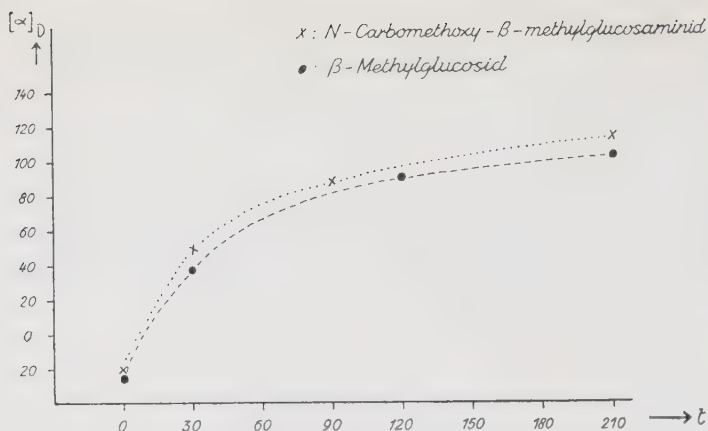
b) N-CARBOXYL- β -METHYL (UND AETHYL)-GLUCOSAMINIDE (XVIII, XXIII).

Beide Verbindungen wurden bis jetzt noch nicht beschrieben. Sie lassen sich leicht aus den Carboxylglucosaminiden durch 3-tägiges Stehen in 0,7%igem salzsauren Alkohol darstellen. Bei Zimmertemperatur erhielten wir ein Gemisch der α - und β -Formen dieser Glucosaminide wobei das β -Isomere in überwiegender Menge vorhanden war, und sich leicht durch fraktionierte Kristallisation aus einem Gemisch Alkohol-Aether rein gewinnen liess.

c) N-CARBOXYL- α -METHYL- (UND AETHYL)-GLUCOSAMINID (XVII UND XXII)

Wurden reines N-Carboxyl- β -methylglucosaminid (XVIII) oder das entsprechende Aethylderivat (XXIII) in 2,5 %-igem salzsauren Alkohol auf dem Wasserbad erhitzt, so trat unter Bildung der entsprechenden α -Formen eine Änderung der spezifischen Drehung. Wir zeigen in der Figur 1 die grosse Ähnlichkeit des Kurvenverlaufes der Änderung der spezifischen Drehung des N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminid (XVIII) mit der Mutarotation des β -Methylglucosids, die wir bei genau gleichen Bedingungen vorgenommen haben.

Das N-Carbomethoxy- α -methylglucosaminid (XVII) konnten wir nicht aus der Lösung isolieren, wohl aber das N-Carbäthoxy- α -äthylglucosaminid (XII), das nur mit grosser Schwierigkeit zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es zeigte den Schmelzpunkt 116° , also wesentlich tiefer als der der β -Form und eine weit höhere spezifische Drehung ($+112^{\circ}$). Die Nadeln waren hygroskopisch und von den sehr beständigen, leichten Nadeln des β -Isomeres verschieden.



d) β -METHYL- UND β -AETHYLGLUCOSAMINIDE (XX UND XXV)

Sie liessen sich leicht aus den Verbindungen XVIII und XXIII durch Spaltung der Carboxylreste mit Bariumhydroxyd erhalten. Dies geschah mit guten Ausbeuten in wässriger Lösung auf dem Wasserbad. Eine vollständige Hydrolyse wurde schon nach 20 bis 30 Minuten erzielt. Die Substanzen liessen sich nach Ansäuern mit Salzsäure leicht aus Methanol oder Aethanol als Chlorhydrat umkristallisieren. Die Schmelzpunkte und spezifischen Drehungen stimmten mit den Angaben der Literatur¹⁾ überein.

e) α -METHYL- UND α -AETHYLGLUCOSAMINIDE (XIX UND XXIV)

α -Methylglucosaminid-chlorhydrat (XIX) wurde schon beschrieben²⁾. Wir konnten es aber aus einer Lösung des *N*-Carbomethoxy- α -methylglucosaminid, nach der Verseifung mit Barytwasser, nicht kristallin isolieren; wir erhielten nur eine sirupöse Substanz.

Das bis jetzt unbekannte α -Aethylglucosaminid liess sich als Chlorhydrat durch Verseifung mit Barytwasser der Verbindung XXII nach wiederholtem Umkristallisieren aus einem Gemisch Aethanol-Aether mühsam

¹⁾ A. Neuberger u. R. P. Rivers, J. chem. Soc. 1939, 122.

²⁾ idem.

gewinnen. Smp. : $185 - 190^{\circ}$ $[\alpha]_D^{+18} = +124^{\circ}$ (in Wasser). Es war auch hygroskopisch und kristallisierte als grobe Nadeln. Es war äusserst löslich in Methanol, Aethanol, unlöslich in den üblichen organischen Solventen.

f) VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG DES N-CARBOMETHOXY- β -METHYLGLUCOSAMINID (XVII) AUS β -METHYLGLUCOSAMINID CHLORHYDRAT (XX)

Wir haben versucht diese Substanz aus β -Methylglucosaminid-chlorhydrat und Chlorkohlensäuremethylester zu erhalten. Die Reaktion erfolgte in absolutem Methanol in Gegenwart der genau berechneten Menge Natriumalkoholat. Wir konnten keine Bildung der Carbomethoxy-Verbindung beobachten und erzielten nach Ansäuern des Reaktionsgemisches die Ausgangssubstanz wieder quantitativ zurück. Diese Reaktion, die, wie wir gerade gesehen haben, mit Glucosamin mit fast quantitativer Ausbeute sehr leicht vor sich geht, versagte merkwürdigerweise mit dem Methylglucosaminid. Wir haben diese Reaktion nur einmal durchgeführt.

g) VERSUCHE GLUCOSAMINIDE AUS ANISAL-GLUCOSAMIN ZU ERHALTEN

Wir lösten Anisal-glucosamin ¹⁾ in 0,7 %-igem salzsauren Methanol, liessen diese Lösung bei Zimmertemperatur stehen und beobachteten zugleich am Polarimeter die Änderung der Drehung, die sich nach 24 Stunden stabilisierte. Durch Zugabe von trockenem Aether fiel eine äusserst hygroskopische Substanz aus, die sich als eine Additionsverbindung der Chlorwasserstoffsäure an Anisal-glucosamin erwies. Es konnte keine Glucosidbildung nachgewiesen werden.

h) DIE ÄNDERUNG DER SPEZIFISCHEN DREHUNG BEI GLUCOSAMIN UND GLUCOSAMINIDEN

Wir wollen als Schluss dieses Abschnittes, noch kurz einiges über die Änderung der spezifischen Drehung des Glucosamins und einiger Glucosamin-derivate zusammenfassen.

Die beiden isomeren Formen des Glucosaminchlorhydrates lassen sich durch fraktioniertes Umkristallisieren leicht trennen ^{2) 3)}, und zwar scheidet

¹⁾ M. Bergmann u. L. Zervas, B. 64, 975 (1931).

²⁾ Tanret, Bl. 3 17, 802.

³⁾ J. C. Irvine, J. chem. Soc. 95, 570.

sich bei Zimmertemperatur aus einer sehr konzentrierten Lösung zuerst die α -Form ab. Beide Verbindungen zeigen in Wasser eine rasche Mutarotation mit dem Endwert $[\alpha]_D = +72,5^\circ$.

Die freie Base des α -Glucosamins erhält man aus α -Glucosaminchlorhydrat durch Schütteln mit einer absolut-alkoholischen Lösung von Triäthylamin in der Kälte¹⁾). Durch Behandlung des α - sowie des β -Glucosaminchlorhydrats mit einer entsprechenden Lösung von Diäthylamin erhält man das β -Glucosamin²⁾).

Beide Basen zeigen auch in Wasser eine sehr rasche Mutarotation. Es sei hier noch erwähnt, dass es uns nicht gelungen ist, nach obiger Methode reines α -Glucosamin zu erhalten.

Alle Versuche aus reinem β -Glucosamin oder aus α -reichem Glucosamin die entsprechenden Carbomethoxyderivate zu synthetisieren, führten zu Produkten, die dasselbe Drehungsvermögen besaßen. Eine Trennung der beiden Isomeren war nicht möglich.

N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminid und das entsprechende Aethylderivat zeigen, wie eben ausgeführt wurde, in alkoholischer Salzsäure eine Drehungsänderung, die derjenigen des Methylglucosids sehr ähnlich ist.

Bei der Untersuchung der Methyl- und Aethylglucosaminide dagegen haben wir gefunden, dass diese in ihrem chemischen Verhalten noch stärker von den einfachen Glucosiden abweichen als früher erwähnt wurde. Es findet keine Änderung der spezifischen Drehung bei den α - und β -Glucosaminiden statt. α - oder β -Aethylglucosaminidchlorhydrat wurden, wie oben beschrieben, in 2,5 %-igem salzsauren Aethanol auf dem Wasserbad, am Rückflusskühler zum Sieden gebracht. Bei dieser Behandlung konnten wir auch nach längerer Zeit keine merkliche Änderung der spezifischen Drehungen beobachten. Beide Verbindungen zeigten also die gleiche grosse Stabilität, und es war nicht möglich, sie ineinander überzuführen, was bei den einfachen Glucosiden ohne weiteres möglich ist.

Die Verseifung des Carbäthoxyrestes mit Barytlösung, die bei Siedehitze durchgeführt werden kann, deutet schon auf die grosse Stabilität der beiden Verbindungen hin.

Auch bei synthetischen Arbeiten sind wir auf Schwierigkeiten gestossen, die sich an Hand der oben erwähnten Theorien nicht vollständig erklären lassen.

¹⁾ O. Westphal u. H. Holzmann, B. 75, 1277 (1942).

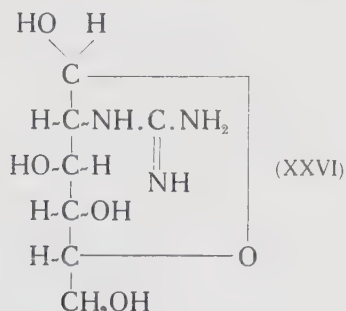
²⁾ Breuer, B. 31, 2194 (1898).

2. Versuche zur Synthese der 2-Guanidinoglucose

Einige Derivate des Guanidins findet man sehr oft in der Natur und manche von ihnen besitzen interessante biologische Eigenschaften, wie zum Beispiel Arginin, Agmatin und Galegin. Guanidin ist ein Bestandteil des Kreatins und des Streptomycins. Ein Spaltstück des letzteren, das Streptidin, ist nämlich ein in meta-Stellung durch Guanidin doppelt substituierter Inositring.

Einige synthetische Produkte wie Paludrin (Malaria), Synthalin (Diabetes) und gewisse Sulfamide haben grosse therapeutische Bedeutung. Einige einfachen Guanidinderivate wie z. B. Methylguanidin sind sehr toxisch.

Wir versuchten eine 2-Guanidinoglucose (XXVI) zu synthetisieren, womit wir ein doppeltes Ziel verfolgten :



Einerseits hofften wir durch Vereinigung der beiden an sich schon biologisch wirksamen Substanzen Guanidin und Glucose zu einem neuen, bisher in der Natur nicht bekannten Produkt mit möglicherweise interessanten Eigenschaften zu gelangen.

Andererseits sollte uns die Möglichkeit oder die Unmöglichkeit dieses Produkt nach der später beschriebenen Reaktion zu synthetisieren Aufschluss geben über die Natur der basischen Gruppe des Glucosamins.

a) ALLGEMEINES ÜBER DIE REAKTION

Eine grosse Zahl verschiedener Guanidinoderivate wurden leicht aus den entsprechenden Aminen nach folgendem Reaktionsschema hergestellt :



Mehrmals wurde anstatt S-Methyl-isothioharnstoff : O-Methyl-isoharnstoff benützt ; man erzielte dabei gleich gute Resultate ¹⁾ ²⁾ ³⁾). Diese Reaktion wurde sehr oft bei Synthese von Guanidinoderivaten aliphatischer und aromatischer Amine sowie einiger Aminosäuren, Peptiden und auch Eiweisse benützt.

Eine Farbreaktion, mit dem Reagenz von *Sakagushi* ⁴⁾, bietet die Möglichkeit, auch Spuren dieser Guanidinokörper im Reaktionsgemisch eindeutig zu bestimmen. Dem Reaktionsgemisch wird zuerst etwas Natronlauge, dann Spuren von α -Naphthol und 1 bis 2 Tropfen Natriumhypobromitlösung zugegeben. In Gegenwart eines Guanidinderivates färbt sich die Lösung mehr oder weniger himbeerrot. Wir konnten beobachten, dass dieser Test versagt, wenn die Lösung noch Ammoniak enthält. Wir dampften sie vorher vollständig im Vakuum ein, und lösten dann die Substanzen in Wasser.

b) ANWENDUNG DER REAKTION AUF GLUCOSAMIN UND DERIVATE

Wir haben mit Glucosamin-Chlorhydrat die oben beschriebene Reaktion mit S-Methyl-isothioharnstoff oder O-Methyl-isoharnstoff gemacht, jedoch sind alle Versuche, eine 2-Guanidinoglucose in dieser Weise zu synthetisieren trotz mehrmaliger Änderungen der Versuchsbedingungen erfolglos geblieben. Hat die grosse Zahl der Hydroxylgruppen des Glucosamins eine hemmende Wirkung auf dieser Reaktion ? Um diese Frage zu beantworten, haben wir das Tetraacetyl-glucosamin nach *Bergmann* ⁵⁾ hergestellt und diese Substanz mit O-Methyl-isoharnstoff versetzt. Auch in diesem Falle konnten wir keine Bildung eines Guanidinoderivates beobachten. Dass die Hydroxylgruppen keine störende Wirkung haben, geht schon deutlich aus einer Arbeit von *Shin'ichi Kawai* und *Sugiyama* ⁶⁾ hervor ; diese konnten nämlich aus dem 1,6-Diamino-tetraoxy-hexamethylen mit guter Ausbeute das biologisch wirksame, als Insulinersatzstoff verwendete Diguanidinoderivat darstellen.

Wir müssen also, wie wir dies schon taten, annehmen, dass sich die Semi-aldehydfunktion und die Aminogruppe gegenseitig beeinflussen.

Wir glaubten dies dadurch beweisen zu können, dass wir auch das Methyl-glucosaminid mit O-Methyl-isoharnstoff behandelten, wobei wir Bildung des Guanidinderivates erwarteten, da die Aldehydfunktion jetzt geschützt war.

¹⁾ *J. Kampfhammer u. H. Müller*, H. 225, 1 (1934).

²⁾ *Wheeler u. Merriam*, Am. Soc. 29, 478 (1903).

³⁾ *M. Mourgue*, Bl. 1948, 181.

⁴⁾ *S. Sakagushi*, J. of Biochem. 5, 13 und 133 (1925).

⁵⁾ *M. Bergmann u. L. Zervas*, B. 64, 975 (1931).

⁶⁾ *Sci. P. Inst. Phys. chem. Tokio*, C. A. 37, 3454.

Merkwürdigerweise blieben aber die zahlreichen Versuche erfolglos; im Reaktionsgemisch war keine Spur der Guanidinoverbindung mit dem Test *Sakagushi's* nachzuweisen, die Ausgangssubstanz konnte man wieder quantitativ zurückgewinnen.

c) ANWENDUNG DER REAKTION AUF GLUCOSAMINSÄURE, GLUCAMIN UND FRUCTOSAMIN

Wir haben Glucosaminsäure¹⁾, Fructosamin²⁾ wie üblich dargestellt. Glucamin³⁾ ⁴⁾, das man sonst durch Reduktion des Glucosoxims mit Natriumamalgam erhalten kann, konnten wir mit guter Ausbeute durch katalytische Hydrierung darstellen. Wir haben mit allen diesen Verbindungen die oben erwähnte Reaktion durchgeführt. Glucosaminsäure reagierte ziemlich träge; die Bildung des Guanidinoderivates liess sich nach einiger Zeit, wenn auch schwach, trotzdem eindeutig nachweisen. Fructosamin und Glucamin reagierten sehr leicht. Nach einer Reaktionsdauer von einer Viertelstunde fiel der *Sakagushi* Test, mit welchem das Reaktionsgemisch geprüft wurde, stark positiv auf.

Die Substanzen konnten wir nicht rein isolieren; sie schienen äusserst hygroskopisch zu sein.

3. Diskussion der Ergebnisse

Zur Erklärung des Verhaltens des Glucosamins und der Glucosaminide in chemischer Hinsicht wurden die zwei bereits erwähnten Theorien vorgeschlagen.

Im Laufe dieser Arbeit konnten wir weitere Abweichungen des Verhaltens des Glucosamins von der Chemie der einfachen Glucoside beobachten, auf die aber die oben erwähnten Theorien nicht mehr zutreffen.

Werden Glucosamin und die Glucosaminide nur als « Zwitterionen » aufgefasst, wie *Moggridge* und *Neuberger*⁵⁾ es vorgeschlagen haben, so lassen sich wohl die Hydrolysenträgheit der Glucosaminide und die Unmöglichkeit Glucosaminide direkt aus Glucosamin zu erhalten, erklären. Keinen befriedigenden Aufschluss jedoch erhalten wir durch diese Annahmen für die Tatsache, dass Glucosamin und dessen Glucoside mit O-Methyl-isoharnstoff nicht reagieren.

¹⁾ *H. Pringsheim u. G. Ruschmann*, B. 48, 681 (1915).

²⁾ *E. Fischer*, B. 19, 1921 (1886).

³⁾ *Maquenne u. Roux*, C. r. 132, 981.

⁴⁾ *Neuberger, Marx*, C. 1907 I, 1322.

⁵⁾ *R. G. C. Moggridge u. A. Neuberger*, Soc. 1938, 745.

Eine Erklärung hierfür liefert uns jedoch die Theorie von *J. C. Irvine* und *A. Hynd*¹⁾, die eine betainartige Struktur dieser Verbindungen vorgeschlagen haben.

Diese Auffassung verträgt sich jedoch nicht mit der Tatsache der völligen Abwesenheit einer Änderung der spezifischen Drehung bei den α - und β -Glucosaminiden.

Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, dass die Aminogruppe der Glucosaminide die charakteristischen Eigenschaften dieser Gruppe in primären Aminen nicht besitzt, und dass die klassische Glucosidstruktur für diese Körper kaum zutreffen dürfte.

¹⁾ *J. C. Irvine* u. *A. Hynd*, *Soc.* 101, 1128 (1912).

EXPERIMENTELLER TEIL

A. — Glucosaminide

1) N-CARBOMETHOXYGLUCOSAMIN (XVI)

Zu einer Suspension von 0,1 Mol freiem Glucosamin in kaltem absolutem Methanol tropfte man langsam 0,05 Mol frisch destillierten Chlorkohlensäuremethylester und schüttelte das Gemisch kräftig in einem geschlossenen Schliffkolben. Am Anfang war die Reaktion exotherm. Damit die Temperatur nicht über 20–25° stieg, wurde das Gefäß von Zeit zu Zeit in Eiswasser getaucht. Die sehr feine Glucosaminsuspension löste sich allmählich, und man konnte die Bildung des Glucosaminchlorhydrates beobachten, indem der Niederschlag gröber und schwerer wurde. Die Lösung wurde 2 bis 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, nach Ablauf dieser Zeit das unlösliche Glucosaminchlorhydrat abfiltriert und die leicht gelbliche Methanollösung im Vakuum abgedampft. Der sirupöse Rückstand wurde zur Reinigung in etwas absolutem Aethanol gelöst, durch Filtration von Glucosaminchlorhydrat befreit, mit 3 bis 5 Volumen Aether gefällt und der Niederschlag abzentrifugiert. Man untersuchte ihn auf Chlorionen, und wiederholte, wenn dies der Fall war, den Reinigungsprozess. Bei allen Versuchen erwiesen sich die Produkte nach 3-maliger Wiederholung dieser Reinigung als frei von Chlorionen. Die Substanz wurde dann im Vakuum über Phosphorpentoxyd bei 50° getrocknet. Das so erhaltene leichte weisse, manchmal gelbliche Pulver, konnte weder aus Methanol noch aus Aethanol kristallisiert werden. Die Ausbeuten waren gewöhnlich 60 bis 80 % der Theorie.

Smp. : 115–120°	$[\alpha]_{\text{D}}^{t=18} = +27^{\circ} (\text{H}_2\text{O})$		
$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}$	Ber. : C 40,50	H 6,33	OCH_3 13,08 %
(237)	Gef. : C 39,72	H 6,42	OCH_3 13,07 %

2) N-CARBÄTHOXYGLUCOSAMIN (XXI)

Analog wurde diese Substanz aus Chlorkohlensäureäthylester und einer Suspension von α , β , oder $\alpha + \beta$ -Glucosamin in absolutem Aethanol dargestellt. Das Produkt liess sich auch nur als amorphes Pulver gewinnen, war

etwas stärker hygroskopisch als die vorbeschriebene Verbindung, und zeigte den Schmelzpunkt von $158-160^{\circ}$. $[\alpha]_D^{t=18} = + 34^{\circ}$ (H_2O).

$C_9H_{17}O_7N$	Ber. :	N 5,57	OC_2H_5 17,93 %
(251)	Gef. :	N 5,72	OC_2H_5 19,00 %

3) N-CARBOMETHOXY- β -METHYLGLUCOSAMINID (XVIII)

N-Carbomethoxyglucosamin wurde in absolutem 0,7 % trockene Chlorwasserstoffsäure enthaltendem Methanol gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 3 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die spezifische Drehung der Lösung nahm langsam ab und stabilisierte sich nach ungefähr 70 Stunden. Die Lösung färbte sich zugleich allmählich, die anfangs leicht gelbe Farbe schlug nach 24 Stunden nach rotbraun um und wurde schliesslich dunkelbraun. Die Lösung wurde dann mehrmals bis zur vollständigen Entfärbung mit Tierkohle behandelt, was manchmal eine erhebliche Menge Aktivkohle benötigte. Die Lösung haben wir im Vakuum bei möglichst tiefer Temperatur eingengt und solange mit wenig absolutem Aether versetzt, bis keine Fällung einer dickflüssigen, sirupösen Masse (A) mehr eintrat. Nach Dekantieren der Lösung wurden mindestens 3 bis 4 Volumen Aether hinzugegeben, wobei sich die Lösung trübte. Es bildete sich rasch an den Wänden des Kolbens ein fester, weisser Niederschlag, der aber erst nach 3 bis 5 Stunden in langen Nadeln zu kristallisieren begann. Das Produkt kristallisierte am besten nach 3-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur und anschliessendem 24-stündigem Stehen im Kühlschrank bei -10° .

Die Masse (A) wurde unter trockenem Aether aufbewahrt, und erstarrte bald zu einem harten, leicht hygroskopischen Bodensatz. Sie wurde in sehr wenig Methanol gelöst und etwas Aether hinzugegeben, worauf man wieder eine sirupöse Fällung erhielt. Aus der dekantierten Lösung konnte man durch Zusatz von viel Aether noch etwas N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminid gewinnen. Alle so erhaltenen kristallisierten Substanzen wurden zusammen aus einem Minimum Methanol umkristallisiert.

Das so erhaltene N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminid bildete farblose kurze Nadeln. Die Ausbeute war 25–35 % der Theorie. Das Produkt war sehr gut löslich in Wasser, gut löslich in Methanol und Aethanol, unlöslich in allen anderen üblichen organischen Solventen.

Smp. : $196-197^{\circ}$	$[\alpha]_D^{t=18} = - 33,8^{\circ}$ in Wasser	
$C_9H_{17}O_7N$	Ber. :	N 5,57 OCH_3 24,70 %
(251)	Gef. :	N 5,92 OCH_3 24,82 %

4) N-CARBÄTHOXY- β -ÄTHYLGLUCOSAMINID (XXIII).

Diese Verbindung wurde analog aus einer Lösung von N-Carbäthoxyglucosamin in Aethanol in Gegenwart von 0,7 %-iger trockener Salzsäure erhalten. Die Reinigung erfolgte auch wie oben und das Produkt liess sich aus sehr wenig warmen Aethanol in Form kleiner weisser Nadeln, mit einer Ausbeute von etwa 20–30 % der Theorie gewinnen. Die Löslichkeitsverhältnisse waren mit denen des N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminids identisch. Smp. : 176–177° $[\alpha]_D^{+18} = -37,2^\circ$ (H₂O)

C ₄₁ H ₂₄ O ₇ N	Ber. :	C 47,31	H 7,52	N 5,01 %
(279)	Gef. :	C 47,68	H 7,22	N 5,15 %

5) N-CARBOMETHOXY- α -METHYLGLUCOSAMINID (XVII)

Eine Lösung von reinem N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminid in 2,5 n methanolischer Salzsäure wurde auf dem Wasserbad am Rückflusskühler erwärmt und die Änderung der spezifischen Drehung polarimetrisch beobachtet. Diese nahm zu, bis nach 4 Stunden Konstanz erreicht worden war. Das Reaktionsprodukt war eine sirupöse Substanz, die trotz mehrmaligem Reinigen nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte.

6) N-CARBÄTHOXY- α -ÄTHYLGLUCOSAMINID (XXII)

Man bereitete eine Lösung von N-Carbäthoxy- β -äthylglucosaminid durch 3-tägiges Stehenlassen einer N-Carbäthoxyglucosaminlösung in 0,7 %igem salzsaurem Aethanol. Die so erhaltene braune Lösung wurde direkt mit Tierkohle entfärbt. Durch Hinzufügen einiger Tropfen mit Salzsäure gesättigtem Aethanol haben wir die Normalität der Lösung auf 2,5 n gebracht und dann solange auf dem Wasserbad erhitzt, bis die spezifische Drehung, die ziemlich schnell zunimmt, sich stabilisierte, was ungefähr 3 Stunden erforderte. Darauf hat man das Aethanol im Vakuum, bei möglichst tiefer Temperatur abdestilliert. Der sirupöse Rückstand, der aus einem Gemisch der α - und β -Isomeren bestand, wurde in etwas Aethanol gelöst und mit Aether sorgfältig gefällt. Die α -Form erwies sich in dem Alkohol-Aethergemisch schwerer löslich als das Isomere. Sie fiel zuerst als Sirup aus und erstarrte nach langem Stehen unter absolutem Aether. Das Produkt wurde dann in wenig Aethanol gelöst und mit Aether gefällt. Diese Operation haben wir solange wiederholt, bis die Substanz fest war. Schliesslich wurde sie aus einer grösseren Menge Alkohol-Aether umkristallisiert, wobei sich nur sehr langsam kleine Nadeln ausschieden, die an der Luft etwas hygroskopisch waren und einen viel

niedrigeren Schmelzpunkt als das β -Isomere zeigten. Sie waren sehr gut löslich in Aethanol, sonst besaßen sie dieselbe Löslichkeit in den üblichen organischen Solventen wie die β -Form.

Smp. : 116°	$[\alpha]_D^{t=18} = +112^\circ$ in Wasser
$C_{14}H_{24}O_7N$	Ber. : OC_2H_5 32,2 %
(279)	Gef. : OC_2H_5 31,0 %

7) β -METHYLGLUCOSAMINID-CHLORHYDRAT (XX).

Eine wässrige Lösung des N-Carbomethoxy- β -methylglucosaminids wurde am Rückflusskühler auf freier Flamme mit einem 10 %-igen Überschuss der berechneten Menge Bariumhydroxyd erwärmt. Bariumcarbonat fiel sofort aus und nach einer halben Stunde war die Reaktion beendet. Die Lösung wurde schwach gelblich ; man fügte etwas Tierkohle hinzu, filtrierte und fällte den Bariumhydroxydüberschuss mit Kohlendioxyd aus. Hierauf hat man den entstandenen Niederschlag abfiltriert oder zentrifugiert. Die klare wässrige Lösung wurde so weit wie möglich im Vakuum eingedampft, der Rückstand mehrmals mit absolutem Aethanol behandelt, die Alkohol-extrakte eingedampft, um die letzten Spuren Wasser zu entfernen. Den sirupösen Rückstand hat man in wenig Methanol gelöst und die stark basische Lösung mit methanolischer Salzsäure neutralisiert. Diese Lösung wurde mit Aether bis zur beginnenden Trübung versetzt. Die Kristallisation begann schon nach kurzer Zeit und war nach 72 Stunden beendet. Die langen durchsichtigen Nadeln wurden aus sehr wenig Methanol umkristallisiert. Das so mit fast theoretischer Ausbeute erhaltene β -Methylglucosaminid-chlorhydrat war sehr gut löslich in Wasser, gut löslich in Alkoholen und unlöslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Smp. : 187 -- 188° $[\alpha]_D^{t=18} = -20,5^\circ$ (in Methanol).

$C_7H_{16}O_5NCl$	Ber. : C 36,60 H 6,97 N 6,10 OCH_3 13,50 %
(229,5)	Gef. : C 36,75 H 7,10 N 6,17 OCH_3 13,97 %

In 2,5 n salzsaurem Methanol erwärmt zeigte β -Methylglucosaminid keine Änderung der spezifischen Drehung.

8) β -AETHYLGLUCOSAMINID-CHLORHYDRAT (XXV)

Wurde analog aus N-Carbäthoxy- β -äthylglucosaminid durch Verseifung mit Barytwasser erhalten. Man konnte es aus absolutem Aethanol umkristallisieren und erhielt dabei kurze leichte Nadeln.

Smp. : 212—213° $[\alpha]_D^{t=18} = -29,3^\circ$ (in Aethanol)

$C_8H_{18}O_5NCl$ Ber. : C 39,42 H 7,39 OC_2H_5 18,48 %
(243,5) Gef. : C 39,52 H 7,17 OC_2H_5 18,89 %

Es zeigte keine Änderung der spezifischen Drehung in warmen salzsauren Aethanol.

9) α -AETHYLGLUCOSAMINID-CHLORHYDRAT (XXIV)

Wurde ebenfalls durch Verseifung des Carboxyrestes mit Barytwasser erhalten. Das Produkt kristallisierte aber nur sehr schwer. Es konnte nur durch mehrmaliges Lösen in absolutem Aethanol und Fällen mit Aether gewonnen werden. Zuerst fiel dabei ein Sirup aus der allmählich erstarrte und dann in langen, durchsichtigen Nadeln kristallisierte. Das Produkt war hygroskopisch, hatte einen niedrigeren Schmelzpunkt als das β -Isomere und war in Aethanol auch viel löslicher als dieses, so dass man es nicht wie das β -Isomere aus wenig Aethanol umkristallisieren konnte. Die Ausbeuten waren auch geringer und überstiegen nie 50 % der Theorie. Smp. : 185—190° $[\alpha]_D^{t=18} = +124^\circ$ (in Wasser)

$C_8H_{18}O_5NCl$ Ber. : OC_2H_5 18,48 %
(243,5) Gef. : OC_2H_5 19,18 %

Wie die beiden vorher beschriebenen Verbindungen zeigte α -Aethylglucosaminid-chlorhydrat unter denselben Bedingungen keine Änderung der spezifischen Drehung in salzsaurem Aethanol.

10) VERSUCHE GLUCOSAMINIDE AUS ANISAL-GLUCOSAMIN DARZUSTELLEN

Anisal-glucosamin, nach *Bergmann*¹⁾ aus Glucosaminchlorhydrat und Anisaldehyd durch Schütteln in kalter Natronlauge dargestellt, wurde in absolutem, 0,7 % trockene Salzsäure enthaltendem Aethanol gelöst und bei Zimmertemperatur 2 Tage lang stehen gelassen. Die spezifische Drehung nahm etwas zu und stabilisierte sich nach 30 Stunden. Man dampfte die alkoholische Lösung im Vakuum ein, löste den Rückstand in etwas absolutem Aethanol und gab trockenes Aether hinzu. Es fiel eine äusserst hygroskopische, leicht gelbliche Substanz aus. Die Analysenwerte stimmten für eine Salzsäureadditionsverbindung des Anisal-glucosamins. Man konnte dabei keine Glucosidbildung beobachten. Smp. : 125—30°.

¹⁾ *M. Bergmann u. L. Zervas*, B. 64, 975 (1931).

$C_{14}H_{20}O_6NCl$	Ber. : N 4,20	Cl 10,60	OCH_3 9,27 %
(333,5)	Gef. : N 4,43	Cl 9,43	OCH_3 9,23 %

11) VERSUCHE ZUR SYNTHESE DES N-CARBOMETHOXY- β -METHYLGLUCOSAMINID AUS β -METHYLGLUCOSAMINID-CHLORHYDRAT UND CHLORKOHLensäUREESTER

Man hat das β -Methylglucosaminid-chlorhydrat in absolutem Methanol gelöst und gab die genau berechnete Menge Natriummethylat hinzu. Diese Lösung wurde eine halbe Stunde später abfiltriert, mit $1/2$ Mol Chlorkohlensäuremethylester versetzt und eine Stunde stehen gelassen. Diese Operation haben wir 4 mal mit den folgenden Mengen wiederholt :

für 490 mg der Substanz

- | | | | |
|-------------|------------|---------|------------------------------|
| 1) 2,28 ccm | Methanolat | 100 mg | Chlorkohlensäure-methylester |
| 2) 1,14 ccm | » | 50 mg | » |
| 3) 0,57 ccm | » | 25 mg | » |
| 4) 0,28 ccm | » | 12,5 mg | » |

Man liess einen Tag lang stehen, filtrierte, dampfte im Vakuum bis zur Trockene, löste den Rückstand in wenig Methanol, entfärbte mit Tierkohle und gab Aether hinzu. Man bekam kleine Nadeln, die mit der Ausgangssubstanz identisch waren.

B. — Guanidin-derivate

I) DARSTELLUNG DER AUSGANGSSUBSTANZEN

Als Ausgangssubstanz für die Darstellung dieser Derivate haben wir folgende Körper entweder nach Literaturangaben oder durch ein von uns leicht vereinfachtes Verfahren synthetisiert.

1) S-Methyl-isothioharnstoff-jodhydrat.

Dargestellt nach *Wheeler* und *Merriam* ¹⁾.

Smp. lit. 117° Smp. gef. 117°

Ausbeute fast quantitativ.

2) S-Methyl-isothioharnstoff-chlorhydrat.

Dargestellt nach *Dixon* ²⁾.

Smp. Lit. 59—60° Smp. gef. 60°

Quantitative Ausbeute.

3) O-Methyl-isoharnstoff-sulfat.

Dargestellt nach *Werner* ³⁾. Wir haben das Verfahren in folgender Weise abgeändert.

6 g (0,1 Mol) fein pulverisierter Harnstoff und 12,5 g (0,1 Mol) frisch destilliertes Dimethylsulfat wurden in einem engen Glasrohr gemischt und in ein Paraffinbad gebracht. Diese Mischung hat man langsam erhitzt. Bei 50° wurde sie viskos, bei 80° trennte sie sich in zwei Schichten und bei 110 bis 112° war die Mischung homogen. Bei dieser Temperatur begann plötzlich die Reaktion stark exotherm zu verlaufen, einige Sekunden genügten um die Temperatur auf 170° zu bringen. Das Glasrohr wurde dann sofort in eine Eis-Kochsalzmischung getaucht und die Masse im Glasrohr kräftig umgerührt. Die Ausbeute hing sehr stark davon ab, dass das Reaktionsgemisch so schnell wie möglich auf +10° abgekühlt wurde. Die dicke Paste haben wir dann sofort in eine bereitstehende Lösung von 20 g Pikrinsäure in 600 ccm siedendem Wasser gegossen und noch einige Minuten zum Sieden erwärmt,

¹⁾ *Wheeler* u. *Merriam*, Am. Soc. 29, 482 (1903).

²⁾ *A. E. Dixon*, Soc. 83, 567 (1903).

³⁾ *E. A. Werner*, J. chem. Soc. 105, 927 (1914).

worauf man die Lösung mit Eis auf 20° rasch abkühlte. Die erhaltenen gelben Nadeln wurden abfiltriert und im Vakuum über Calciumchlorid abgetrocknet. Das O-Methyl-isoharnstoff-pikrat war sofort rein.

Smp. lit. : 183—184° Smp. gef. : 184°

Das trockene Pikrat hat man in wenig absolutem Aceton gelöst und die warme Lösung tropfenweise mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt (0,25 ccm). Das Sulfat wurde filtriert, mit etwas Aethanol und dann mit Aether gewaschen. Man kann es aus sehr wenig Wasser und viel Aceton umkristallisieren. Lange, durchsichtige, hygroskopische Nadeln.

Eine Lösung der freien Base liess sich leicht erhalten, indem man das Sulfat in wenig Wasser mit der berechneten Menge warmen Bariumhydroxyd versetzte und die sofort abgekühlte Lösung in Gegenwart von etwas Tierkohle zentrifugiert. Die freie Base zersetzt sich allmählich ; eine solche Lösung muss immer frisch bereitet sein.

Das O-Methyl-isoharnstoff-sulfat¹⁾ zeigte einen Schmelzpunkt von 119—120°, der mit den Literatur-Angaben übereinstimmte.

4) Glucosaminsäure.

Dargestellt nach *H. Pringsheim* und *G. Ruschmann*²⁾ durch Oxydation des Glucosaminchlorhydrates mit Bleioxyd. Da die Substanz einen sehr hohen Schmelzpunkt besitzt, wurde zur Charakterisierung der Stickstoffgehalt bestimmt.

$C_6H_{13}O_6N$ (195) Ber. : N 7,13 % Gef. : N 7,26 %

5) Fructosamin.

Dargestellt nach *E. Fischer*³⁾ und *Maquenne*⁴⁾ durch Reduktion des Phenylglucosazons mit Zink und Essigsäure. Es wurde als Acetat erhalten.

Smp. Lit. : 135° Smp. gef. : 133°.

6) Glucamin.

Mehrere Synthesen^{5) 6)} dieser Substanz wurden schon beschrieben und beruhen alle auf der Reduktion des Glucosoxims. Wir haben gefunden, dass die katalytische Reduktion eine grosse Vereinfachung der Methode darstellt.

a) Glucosoxim.

Nach *A. Wohl*⁷⁾ dargestellt. Die Ausbeuten erhöhten sich aber stark (70 bis 80 %) wenn man zu einer Mischung von 1 Mol Glucose und 1,1 Mol

¹⁾ *Hugues Saroff*, Am. Soc. 1949, 2476.

²⁾ B. 48, 681 (1915).

³⁾ B. 19, 1921 (1886).

⁴⁾ Bl (3) 29, 1216.

⁵⁾ *Maquenne* u. *Roux*, C. r. 132, 981.

⁶⁾ *Neuberg*, *Marx*, C. 1907 I, 1322.

⁷⁾ B. 26, 730 (1893).

Hydrazinhydrat noch 1 Mol Eisessig zugab. Das Produkt fiel auch sofort sehr rein aus.

b) *Katalytische Reduktion.*

Das Oxim (710 mg) wurde in einem Minimum Wasser gelöst. Zu dieser Lösung fügte man 30 ccm Eisessig hinzu, und schüttelte in Gegenwart von 50 mg Platinoxid in einer Wasserstoffatmosphäre. 163 ccm Wasserstoff waren notwendig um das Oxim vollständig zu reduzieren, jedoch wurden nur 140 ccm (86 %) davon absorbiert. Die essigsäure Lösung wurde im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Man erhielt so ein schwach braunes Öl, das man in wenig Wasser löste und mit einem kleinen Überschuss Oxalsäure versetzte. Man fügte dann zu dieser Lösung absolutes Aethanol bis zur beginnenden Trübung und liess 24 Stunden stehen. Dabei erhielt man eine dickflüssige Substanz (760 mg), die 2 mal aus einem Gemisch Alkohol-Wasser umkristallisiert, das Glucaminoxalat, in Form weisser Plättchen lieferte. (Ausbeute : 78 %). Über Phosphorpentoxid gut getrocknet zeigte die Verbindung den Schmelzpunkt von 180° (mit Zersetzung), der mit den Literaturangaben übereinstimmte.

2) ÜBERSICHT ÜBER DIE VERSCHIEDENEN REAKTIONSMETHODEN

Folgende Methoden wurden angewandt, um Guanidinoderivate darzustellen.

A) S-Methyl-isothioharnstoff (Chlorhydrat oder Jodhydrat) wurden zusammen mit dem Amin (als freie Base oder als Chlorhydrat) in konzentriertem Ammoniak gelöst. Die Reaktion wurde bei Zimmertemperatur (A Zt) in der Kälte (A Kä) oder in der Siedehitze (A Sh) durchgeführt.

B) S-Methyl-isothioharnstoff (oder Salze davon) und das Amin (auch als Chlorhydrat) wurden in sehr wenig 2 n Natronlauge gelöst. Die Menge der Lauge ist so zu bemessen, dass die Lösung stark alkalisch reagiert.

C) Man gab die berechnete Menge Natriumhydroxyd zu einer konzentrierten wässrigen Lösung der Chlorhydrate des S-Methyl-isothioharnstoffes und des Amins (C_{was}), oder die berechnete Menge Natriumalkoholat zu einer Lösung dieser Verbindungen in Aethanol (C_{alk}).

D) Durch Zusammenschmelzen des S-Methyl-isothioharnstoffes (als Chlorhydrat) und der freien Base.

E) O-Methyl-isoharnstoff (freie Base) und das Amin (freie Base) wurden in sehr wenig Wasser gelöst.

F) O-Methyl-isoharnstoff (freie Base) und das Amin als Chlorhydrat wurden in einem Minimum Wasser gelöst.

Alle Versuche Guanido-Verbindungen aus Glucosamin- und Derivate darzustellen, fassen wir in der folgenden Tabelle zusammen, wobei A, B, C . . . u. s. w., C_{was} und C_{alk} die oben besprochene Arbeitsmethoden, Zt, Kä, Sh (bei Zimmertemperatur, in der Kälte, bei Siedehitze) die Versuchsbedingungen bedeuten.

— : Sakagushi Test negativ

+ : Sakagushi Test positiv

Ausgangssubstanzen	A	B	C	D	E	F
Glucosaminchlorhydrat:	Zt : — Kä : — Sh : —	Zt : —	Zt : —			Zt : —
Glucosamin :	Zt : —			Zt : —		
Tetraacetylglucosamin- chlorhydrat :	Zt : —		(C _{was}) (Zt : —)		Zt : —	
Aethylglucosaminid :	Kä : —	Zt : — Kä : —			Zt : — Kä : —	
Methylglucosaminid :		Kä : —	(C _{alk}) (Kä : — (Zt : —)		Zt : — Kä : —	Zt : — Kä : — Sh : —
Glucosaminsäure :	Zt : +	Zt : —				
Glucamin :						Zt : + *
Fructosamin :			(C _{alk}) (Zt : +)			

* : als Oxalat.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1. Wir haben die α - und die β -Glucosaminide aus den entsprechenden N-Carboxyglucosaminen dargestellt.

2. Wir beobachten bei ihnen in saurer Lösung keine Drehungsänderung, obwohl dies bei analogen Glucosiden der Fall ist; sie zeigen also eine ungewöhnliche Stabilität.

3. Wir haben versucht Guanidinoderivate einiger Glucosaminabkömmlinge darzustellen. Glucosamin und Glucosaminide reagieren nicht, wohl aber Fructosamin und Glucamin.

4. Wir konnten beweisen, dass die Aminogruppe der Glucosaminide die charakteristischen Eigenschaften der primären Amine nicht besitzen und dass eine klassische Glucosidstruktur bei ihnen wenig wahrscheinlich ist.

Lebenslauf

Am 19. Dezember 1923 wurde ich als Bürger von Wattwil (St. G.) in Sainte-Marie-aux-Mines (Frk.) geboren.

Seit Oktober 1929 besuchte ich die dortige Schule (Collège de Sainte-Marie-aux-Mines) und schloss 1941 meine Schulzeit, während der Besetzung, mit dem deutschen Reifezeugnis.

Anschliessend begann ich an der ETH das Studium der Chemie, und immatrikulierte mich dann im Wintersemester 1943/44 an der Universität Zürich.

Während der Kriegszeit musste ich mein Studium im Wintersemester 1944/45 wegen Militärdienst unterbrechen.

Ich besuchte die Vorlesungen und Uebungen der folgenden Dozenten Pfluger, Fueter (Mathematik), Niggli (Mineralogie), Scherrer (Physik), Trümpler, von Halban, Clusius (Physikalische Chemie), Treadwell (Anorganische Chemie), Guyer (Anorganische Technologie), Ruzicka, Wizinger (Organische Chemie), Viscontini (Vitamine, Hormone, Enzyme) und Schmid (Alkaloide).

Im Sommer 1948 begann ich unter der Leitung von Prof. Dr. Max Viscontini meine Promotionsarbeit; den praktischen Teil derselben beendigte ich im Sommer 1950.



15, rue des Juifs
STRASBOURG